

補助事業番号 2019M-146  
補助事業名 2019年度 酸化ストレスを可視化するデジタルEPRイメージング装置  
開発補助事業  
補助事業者名 北海道医療大学 江本美穂

## 1 研究の概要

本研究は、酸化ストレスが原因で引き起こされる脳疾患に対し、新たな治療法の導入効果や開発薬剤の薬効の評価への利用可能な”非侵襲的画像化手法”を、生きた動物で評価することが可能なEPRイメージング法を開発すること目標とした。具体的には、従来のEPR装置よりも高感度で、より高い時間分解能と空間分解能を兼ね備えたデジタルEPRイメージング装置を開発した。開発した本装置を活用し、小動物の脳内酸化ストレス状態を非侵襲下で経時的に撮像し画像解析を行い、新たな脳疾患治療への貢献を目指した。

## 2 研究の目的と背景

我々ヒトはミトコンドリアにおける好気呼吸という活動を経て、多量のエネルギーを獲得し生命活動を維持している。このエネルギー獲得の代償として、特に酸素消費の多い脳内では、活性酸素発生に起因する酸化ストレス状態に陥り、アルツハイマー病等の様々な神経変性疾患が発症している。この現状を打破し新たな治療法を見つけ出すため、酸化ストレス下の脳内代謝反応を非侵襲的かつ経時的にモニタリング可能な画像解析手法の開発が待ち望まれている。近年、安定ナイトロオキサイド化合物を造影剤とし、体内のレドックス状態の変動をEPRイメージング法やMRIにより画像評価する研究が進められているものの、検出感度や画像精度の観点から医療画像として貢献するには不十分であった。

本研究により高感度、高精度、高速のEPRイメージング装置が開発された際には、生体内の「どの部位で」、「どのタイミングで」、「どの程度」酸化ストレス状態に、変動が生じているかを可視化することが可能となり、酸化ストレス状態を緩和する予防法や治療法を開発する足がかりとすることができる。本手法を活用することで、酸化ストレス疾患に対する新たな対処法を見出す可能性が高まるものと期待される。

## 3 研究内容

### (1) デジタル回路を採用したEPRイメージング装置の設計・作成

(<http://www.hoku-iryo-u.ac.jp/~emoto/report.html>)

従来アナログ回路で構成されていたEPR装置をデジタル回路とデジタル信号技術を採用し製作した。試作するデジタルEPR装置は、(i) デジタル検出用ラジオ波受信回路、(ii) 励起用及びADC駆動クロック用同期RF発生回路、(iii) デジタル化された受信信号からEPR信号の抽出と共振器を制御する信号をデジタル信号処理法により生成するFPGA信号処理回路などの各要素から構成する設計とした。従来のアナログ回路使用のEPR装置では、回路間の調整が

煩雑で難しく、回路の最適化に問題があったが、試作するデジタルEPR装置では、多数のアナログ回路を省略できるため、回路の最適化が進めやすくなり、計測の高速化、時・空間分解能の向上、感度向上による画像SNRの向上を実現することが可能な設計とした。

(2) 共振器の作成 (<http://www.hoku-iryo-u.ac.jp/~emoto/report.html>)

マウス頭部画像化に特化したEPR共振器として、マルチコイル・パラレルギャップ共振器を製作した。使用材料(レクソライト)の吟味、RF磁場発生効率を最低 $50\mu\text{T/W}^{1/2}$ への改良、チューニング回路(バラクタ回路)の改良などを行った。製作したEPRイメージングシステムを図1に示した。

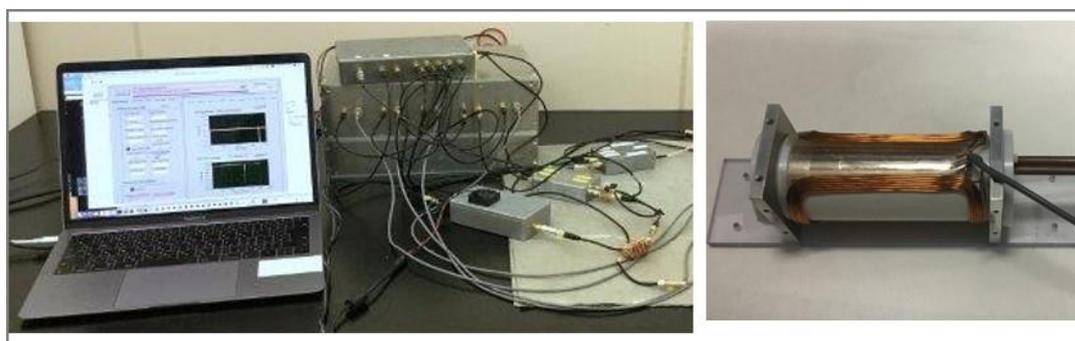


図1 開発したデジタルEPRイメージングシステム 左図: デジタル制御回路 右図: 開発したマウス頭部用共振器

(3) EPR スペクトル計測ソフトウェアの改良 (<http://www.hoku-iryo-u.ac.jp/~emoto/report.html>)

EPRイメージング計測ソフトウェアは、LabVIEW (National Instruments社製) 環境下において開発を行った。EPR装置がデジタル回路に変更されたことにより、計測制御用のソフトウェアもデジタルEPRイメージング装置に対応する様に改良を行った。開発した計測用プログラムのトップ画面を図2に示した。

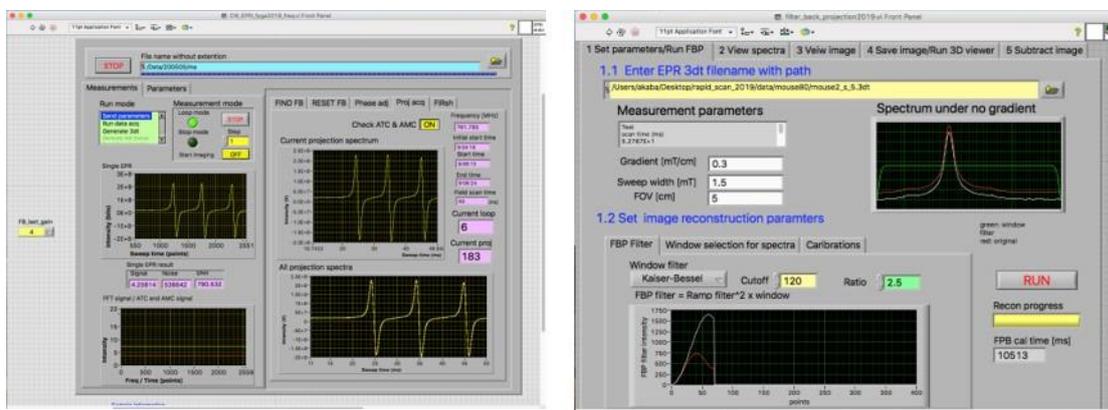


図2 LabVIEWにより開発した、EPR計測software (左側) と画像再構成・データ解析program (右側)

(4) 画像再構成及びデータ解析プログラムの開発  
(<http://www.hoku-iryo-u.ac.jp/~emoto/report.html>)

スペクトルデータ取得後、single step filtered back-projection法により画像再構成を行うプログラムをLabVIEW環境下で開発した。開発したプログラムでは、画像解像度を上げるため、多種類のwindow filterが選択出来るよう改良を加えた。開発したプログラムのトップ画面を図2に示した。

(5) ファントム及びマウスを用いた検証実験  
(<http://www.hoku-iryo-u.ac.jp/~emoto/report.html>)

アナログEPR装置とデジタルEPR装置を用いて、1mM nitroxide水溶液を含むファントムのEPRスペクトル計測を行い、得られたスペクトルのsignal-to-noise ratio (SNR) を比較した。改良前(他機関に設置時のアナログEPR装置)と、改良後(現所属設置のデジタルEPR装置)でのEPRスペクトルを図3に示した。アナログEPR装置でのSNRは $38.3 \pm 7.57$ であったが、デジタルEPRでのSNRは $450.33 \pm 102.59$ となり、SNRは約10倍以上向上させることが可能となった。

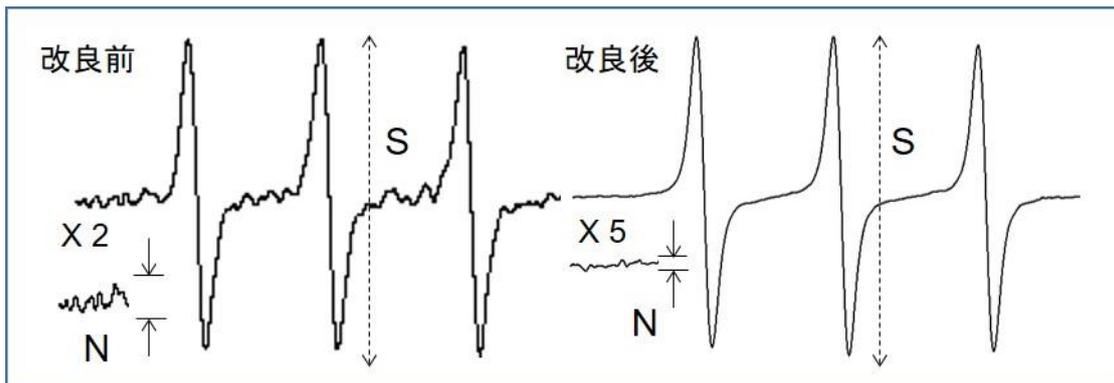


図3 デジタルEPR装置の導入によるSNRの改善 改良前：アナログEPR装置で測定したnitroxide phantomのEPRスペクトル。改良後：デジタルEPR装置で測定したphantomのEPRスペクトル。上図で、SはEPR信号を、Nはノイズを示している。

SNRが向上したデジタルEPRイメージング装置を用い、nitroxideを投与後のマウス頭部の三次元画像を9秒で撮像した。二次元スライス画像を図4に示した。

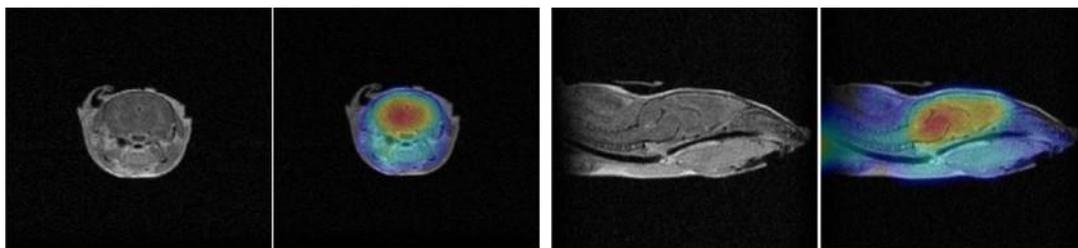


図4 マウス頭部の二次元EPR画像 左図：Axial MRI画像にaxial EPR画像を重ねあわせた。右図：Sagittal MRI画像にsagittal EPR画像を重ねあわせた。

#### 4 本研究が実社会にどう活かされるかー展望

本研究で開発したEPRイメージング装置を利用して、脳疾患モデルマウスの脳機能画像解析を行うことにより、脳疾患と酸化ストレスとの関連性を明らかにすることが可能である。得られた成果は、これらの疾患に対する新たな治療法の開発や新薬の開発に繋げることが可能となり、国民の医療や生命科学研究に対し貢献することが出来ると確信している。また、本研究成果は、医学、薬学分野のみならず予防医学の観点から機能性食品開発等の、より裾野の広い分野への応用も期待でき、日本が抱える超高齢社会での高騰する医療費問題などにも一翼を担えるものになり得ると考える。

#### 5 教歴・研究歴の流れにおける今回研究の位置づけ

これまで、in vivoにおける酸化ストレスイメージングはその科学的有用性から活用を望む声は多かったものの、実用化に向けては測定感度や計測速度など克服すべき問題点はいくつかあった。本助成研究の成果により、従来の問題点の幾つかを乗り越えることができたため、開発したデジタルEPR装置は酸化ストレス関連疾患を研究対象とする医学分野、創薬分野への利用が大いに期待できる段階に達した。今まで進めてきたアルツハイマー病モデルマウスの酸化ストレス研究をより一層、加速、深化させられる大きな一歩を踏み出せたと考えている。

#### 6 本研究にかかわる知財・発表論文等

なし

#### 7 補助事業に係る成果物

なし

#### 8 事業内容についての問い合わせ先

所属機関名： 北海道医療大学医療技術学部

(ホッカイドウイリョウダイガク イリョウギジュツガクブ)

住 所： 〒002-8072

札幌市北区あいの里2条5丁目1

担 当 者： 講師・江本美穂 (エモトミホ)

担 当 部 署： 医療技術学部臨床検査学科

(イリョウギジュツガクブ リンショウケンサガック)

E - m a i l : [emoto@hoku-iryo-u.ac.jp](mailto:emoto@hoku-iryo-u.ac.jp)

U R L : <http://www.hoku-iryo-u.ac.jp/~emoto/>